



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **POLIFENÓIS NO VINHO TINTO E EFEITOS NA SAÚDE**

Trabalho submetido por  
**Miguel Maria Caeiro Alves**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Doutora Margarida Maria de Mesquita Cabral de Moncada**

**Novembro de 2015**



## **Agradecimentos**

Queria agradecer a minha orientadora, Doutora Margarida Maria de Mesquita Cabral de Moncada, pelo apoio prestado e pela sua amabilidade para comigo.



## **Resumo**

O desenvolvimento de qualquer investigação, pressupõe a existência de algo que nos inquieta e nos induz curiosidade e este trabalho não constitui uma exceção. Assim sendo, formulou-se principal objetivo de estudo: analisar a importância dos Polifenóis do vinho tinto nos efeitos na saúde.

Para tal utilizou-se uma metodologia qualitativa de natureza exploratória com aplicação de um conjunto de artigos e obras de importância científica sobre o tema.

Pretende-se com esta investigação analisar e interpretar os estudos efetuados até aos dias de hoje e, para tal foi utilizado o método de PICOD para a análise, avaliação e síntese da evidência empírica a incluir neste estudo. Foram encontrados 4 temas centrais: Polifenóis, compostos de natureza não flavonoide, Polifenóis no vinho e classes de Polifenóis.

Neste trabalho destacou-se a importância do Resveratrol e Protocianidas, compostos presentes no vinho tinto nas doenças cardiovasculares, cancro, diabetes, aterosclerose e neuroprotecção.

Palavras-chave: polifenóis, vinho tinto, protocianidas, resveratrol, doenças cardiovasculares, cancro



## **Abstract**

The development of any investigation presupposes the existence of something that troubles us and leads us curiosity and this work is no exception. Therefore, it was formulated the main objective of the study: to analyze the importance of polyphenols in red wine at health effects.

To do this we used a qualitative methodology of exploratory nature with the application of a set of articles and work with scientific importance on the subject.

The aim of this research analyze and interpret the studies conducted up to the present day and for that we used the PICOD method for the analysis, evaluation and synthesis of empirical evidence to include in this study. Four central themes were found: Polyphenols, non natural flavonoid compounds, polyphenols in wine and polyphenols classes.

This work highlighted the importance of resveratrol and proanthocyanidins compounds in red wine at cardiovascular diseases, cancer, diabetes, atherosclerosis, and in neuroprotection.

Keywords: polyphenols, red wine, proanthocyanidins, resveratrol, cardiovascular disease, cancer





## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>11</b>
<b>Índice de figuras .....</b>	<b>13</b>
<b>I – Introdução .....</b>	<b>17</b>
<b>II – Enquadramento teórico .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Os compostos polifenólicos das uvas e dos vinhos, contextualização e conceitos .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Características da estrutura polifenólica .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2.1 Compostos de natureza flavonóide .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2.1.1 Proantocianinas .....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.2 Compostos de natureza não flavonóide .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.2.1 Ácido benzóico .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.2.2 Ácidos cinâmicos .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.2.3 Estilbenos .....</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Influência das práticas enológicas sobre o teor de Polifenóis .....</b>	<b>32</b>
<b>2.4 Bioatividade e biodisponibilidade dos Polifenóis .....</b>	<b>33</b>
<b>2.5 Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de Polifenóis .....</b>	<b>35</b>
<b>2.6. Processos oxidativos e inflamatórios que estão envolvidos na aterosclerose .....</b>	<b>36</b>
<b>2.7 O papel do Resveratrol e Proantocianinas nos problemas cardiovasculares .....</b>	<b>37</b>
<b>2.8 Efeito renoprotector das proantocianinas .....</b>	<b>40</b>
<b>2.9 Efeitos do resveratrol e das proantocianinas no cancro .....</b>	<b>40</b>
<b>2.10 Efeitos do resveratrol na Diabetes .....</b>	<b>43</b>
<b>2.11 Resveratrol e neuroproteção .....</b>	<b>45</b>
<b>2.11 Resveratrol e a Longevidade .....</b>	<b>46</b>
<b>III – Bibliografia .....</b>	<b>51</b>



## **Lista de abreviaturas**

ADN- Àcido desoxirribonucleico

PTK- Proteína tirosina cinase

PCR-Proteína C reativa

PEP-Fosfoenolpiruvato

4-P-Eritrosa

PA-Fenilalaninamonioliase

ROS-Espécie reactiva de oxigénio

PTK-Proteína Tirosina Cinase

LPH-Enzima intestinal lactase



## Índice de figuras

Figura 1 – Polifenóis .....	19
Figura 2 – Formação de Polifenóis.....	20
Figura 3 – Flavan-3-óis .....	20
Figura 4 – Proantocianidinas oligoméricas .....	21
Figura 5 – Estrutura dos compostos fenólicos.....	22
Figura 6 – Estrutura dos flavonoides.....	23
Figura 7 - Biossíntese do ácido p-cumárico .....	24
Figura 8 – Flavona e Isoflavona .....	25
Figura 9 – Mecanismos das Isoflavonas no organismo.....	26
Figura 10 –Proantocianidas .....	26
Figura 11 – Acido benzóico.....	27
Figura 12 – Acido benzoico.....	28
Figura 13 – Ácidos Benzoicos.....	29
Figura 14 -. Acido cinâmico .....	30
Figura 15 – Estilbeno.....	31
Figura 16 – Trans-resvratrol e cis-resveratrol .....	31
Figura 17 – Absorção de Polifenóis em humanos .....	34
Figura 18 – Aterosclerose.....	36
Figura 19 – Deficiências cardiovasculares .....	39
Figura 20 – Dez principais tipos de cancro .....	40
Figura 21 – Processo celular no cancro .....	42
Figura22– Papel do resveratrol no cancro.....	44



## **Índice de tabelas**

Tabela 1-Ácidos benzóicos.....	29
--------------------------------	----





## **I – Introdução**

O vinho e a vitivinicultura apresentam-se como um fator chave da cultura em todo o mundo e especificamente, em Portugal para o desenvolvimento da agricultura e da economia nacional (Balsa et al., 2011).

Tem sido dado ênfase às propriedades funcionais do vinho, tendo como base a elevada relação entre o seu consumo e o efeito protetor contra doenças cardiovasculares, diversos tipos de cancro e outras doenças (Jannin, 2004; Renaud E De Lorgeril, 1992; Frankel; Meyer, 1998).

Foi na década de 1980 que foram identificados diversos Polifenóis nas uvas e vinhos, essencialmente no vinho tinto, por serem fermentados com as cascas e por apresentarem uma elevada concentração de Polifenóis em várias classes, como flavonóides, catequinas, antocianinas, flavonóis e não flavonóides (ácidos fenólicos e Estilbenos) cujo teor é dependente da variedade (Archier, Coen, Roggero, 1992).

Estes compostos são de elevada importância em enologia, pela razão de estarem diretamente relacionados com a qualidade dos vinhos. Assim sendo, são responsáveis por um conjunto de características como a cor, corpo, adstringência do vinho e pelas diferenças entre uvas ou vinhos tintos e brancos. Revelando a sua capacidade em ensaios pré-clínicos e muitos deles em ensaios clínicos, alguns destes produtos, têm-se revelado muito promissores para a saúde.

A motivação para a escolha deste estudo deve-se especialmente, à importância dos Polifenóis no vinho tinto e efeitos na saúde. A justificação da escolha do tema deve-se às contribuições que os resultados possam vir a oferecer para o desenvolvimento do setor farmacêutico.

O processo de investigação está ancorado na revisão sucinta da bibliografia sobre o setor farmacêutico formado pelos Polifenóis no vinho, bem como na apresentação dos principais estudos e conceitos sobre os Polifenóis e compostos de natureza não flavonóide.

Pretende-se com esta investigação analisar e interpretar os estudos efetuados até aos dias de hoje e, para tal foi utilizado o método de PICOD para a análise, avaliação e síntese da evidência empírica a incluir neste estudo.

Propôs-se a seguinte questão de partida: quais os benefícios dos Polifenóis do vinho para a saúde?

Este tema trata-se de uma problemática com grande maturidade científica, embora com algumas lacunas teóricas e empíricas. Uma das linhas de pesquisa que carece de maior investigação é precisamente a da avaliação do impacto de variáveis como tipos de doenças, mecanismo de ação e estrutura.

## II – Enquadramento teórico

### 2.1 Os compostos polifenólicos das uvas e dos vinhos, contextualização e conceitos

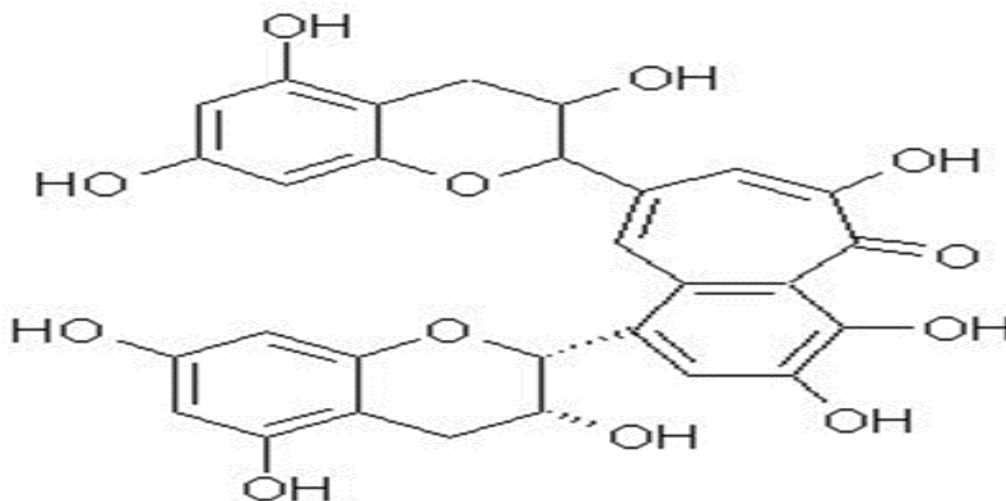


Figura 1 – Polifenóis adaptado de (Ferreira & Abreu, 2007)

Os compostos polifenólicos são metabolitos secundários naturalmente presentes nas uvas e que são libertados durante o processo de vinificação. Estes compostos são responsáveis pela regulação do crescimento das plantas (Ecarpa & Gonzalez 2001; Matejicek et al. 2003).

Segundo Waterhouse (2002) os Polifenóis são compostos que fazem parte da família de mais de 8000 substâncias que possuem em comum uma estrutura com pelo menos um anel aromático, através do qual se ligam um ou mais grupos hidroxilo. Na família dos compostos químicos fazem parte moléculas simples e complexas, mas que têm um elevado grau de polimerização.

Na formação dos Polifenóis existem duas vias metabólicas, uma via minoritária em plantas superiores e uma via de ácido xiquímico. A via do ácido xiquímico inicia-se pela condensação de dois compostos fotossintéticos, a eritrosa - 4-P com o fosfoenolpiruvato – PEP, que formam o ácido xiquímico após várias transformações.

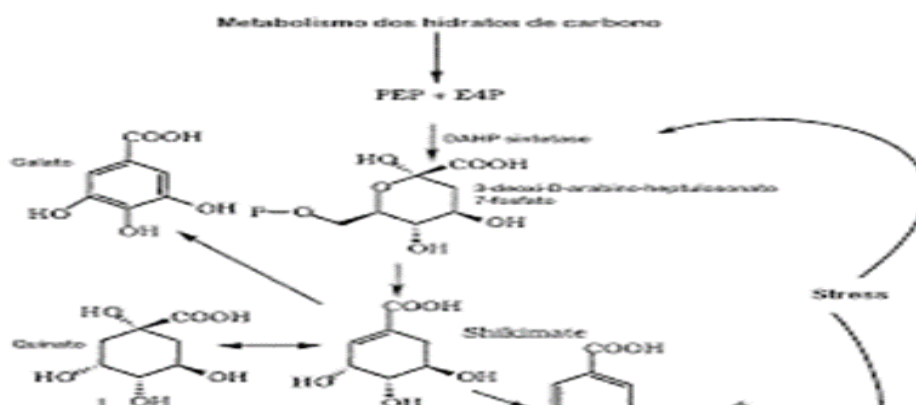


Figura 2 – Formação de Polifenóis adaptado de (Waterhouse,2005; Kennedy,2002)

A fenilalanina é originada pela integração de algumas moléculas de PEP por ação da fenilalaninamonioliase – PAL que é a enzima principal na síntese de Polifenóis. É através da incorporação de um grupo hidroxilo ao anel aromático que ocorre a formação do ácido p-cumárico, um precursor da maioria dos fenóis vegetais, como os Polifenóis das uvas e vinhos (Palazon, Cusidó, Morales, 2002). É pertinente referir novamente que os Polifenóis fazem parte da classe dos não flavonóides e dos flavonóides (Waterhouse, 2005; Kennedy, 2002).

A maior parte dos estudos realizados em populações diversas, demonstraram que os fenóis afetam as características dos vinhos contribuem para o sabor amargo e adstringência do vinho. Estas características são produzidas essencialmente, por flavonóides extraídos das peles e sementes das uvas (Basha et al., 2004).

Os flavan-3-óis e os seus derivados estruturais, as proantocianidinas ou taninos condensados encontram-se constituídos por um núcleo flavânico com dois anéis aromáticos (A e B) e por um anel heterocíclico pirânico C, que está ligado a um grupo hidroxilo na posição 3.

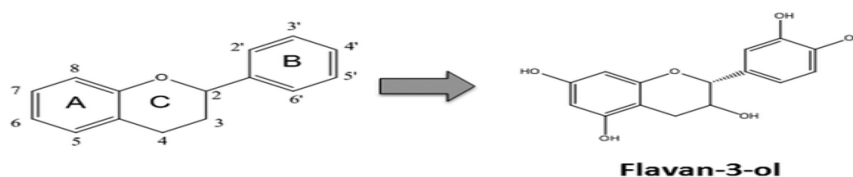


Figura 3 – Flavan-3-óis, adaptado de (Verstraeten et al., 2015)

Por seu turno, as proantocianinas são consideradas derivados estruturais dos falvan-3-óis e podem ser classificadas em dimétricas, trimétricas ou oligoméricas em conformidade com o número de vezes que esta unidade se repete. São compostos que apresentam como propriedade principal o facto de se decomporem em meio ácido com aquecimento, e originam as antocianinas (Francia-Aricha et al., 1997).

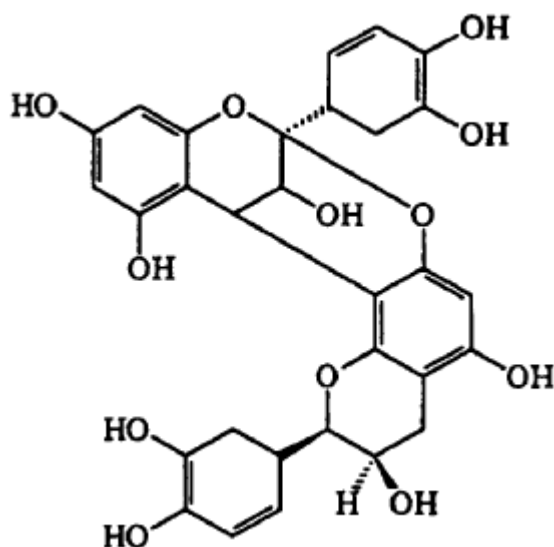


Figura 4 – Proantocianinas oligoméricas adaptado de (Francia-Aricha et al., 1997)

A maior parte das proantocianinas que existem na natureza estão sob a forma polimerizada e formam complexos moleculares de grandes dimensões, tais como o oligómeros até seis unidades monoméricas de falvan-3-óis (Haslam, 1998).

As características organoléticas como a cor e sabor do vinho são determinados pela transformação das antocianinas e taninos em pigmentos oligoméricos e poliméricos com características físico-químicas distintas (Monagas et al., 2005).

## 2.2 Características da estrutura polifenólica

Segundo os estudos já realizados uma das possíveis classificações dos Polifenóis das uvas e dos vinhos é a divisão destes compostos em flavonoides e não flavonoides (Rastija et al., 2009).

Alguns fenóis do vinho podem ser divididos em cinco grupos, os ácidos fenólicos que contribuem para a cor vermelha do vinho tinto, os estilbenos (o resveratrol e os glicósidos), as antocianinas que são responsáveis pela cor rosa do vinho tinto, os flavan-3-óis que contêm catequinas e proantocianinas monoméricas que são considerados como os principais compostos envolvidos na adstringência, o sabor amargo, estrutura dos vinhos e a antocianina que representa um fator importante na estabilização da cor (Rastija et al., 2009; Li et al., 2009; Buiarelli et al., 2010). A figura seguinte demonstra a estrutura dos compostos fenólicos.

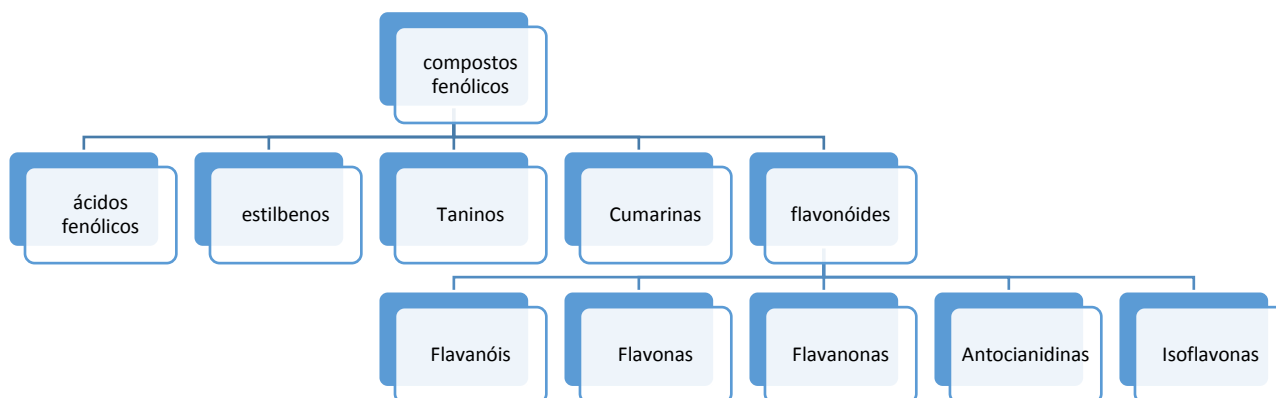


Figura 5 – Estrutura dos compostos fenólicos

Todos os flavonóides contêm quinze átomos de carbono no seu núcleo, ou seja, dois anéis de seis membros ligados por uma unidade de três carbonos, que pode ou não ser parte de um terceiro anel. Para uma melhor identificação, os anéis são marcados de A, B, C (Galluke et al., 2009).

A posição do substituinte benzenóide divide os flavonóides em duas classes, os flavonoides e isoflavonóides. A maioria dos flavonóides ocorrem naturalmente associados com o açúcar em forma conjugada e, pode ser caracterizado como monoglicosídio e diglicosídio. A ligação glicosídea está localizada na posição três ou sete e a unidade de hidrato de carbono pode ser de L-ramnose, D-glucose, galactose ou arabinose.

### 2.2.1 Compostos de natureza flavonóide

Alguns estudos científicos utilizaram a espectrometria de massa para a caracterização estrutural de flavonóides e glicosídeos (Cuyckens & Claeys, 2004; Es-Safi et al, 2005b; Feketeova et al, 2011; Ma et al., 1997; March & Brodbelt, 2008; Vukics & Guttman, 2010).

Ao nível biossintético os flavonóides são compostos pela união de duas subunidades, uma que provem do ácido xiquímico e outra da via do acetato.

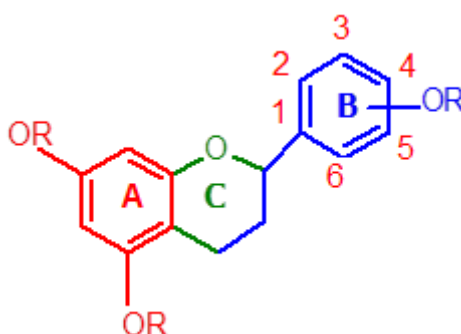


Figura 6 – Estrutura dos flavonoides adaptado de (Ferreira & Abreu, 2007)

Na figura acima o anel A possui um padrão de hidroxilação e o anel B pode ou não possuir um hidroxilo na posição 4, ou dois, nas posições 3 e 4. A primeira fase da

biossíntese dos flavonóides corresponde à introdução de um grupo hidroxilo na posição 4 do ácido cinâmico dando origem ao ácido p-cumárico (Ferreira & Abreu, 2007). (figura 6).

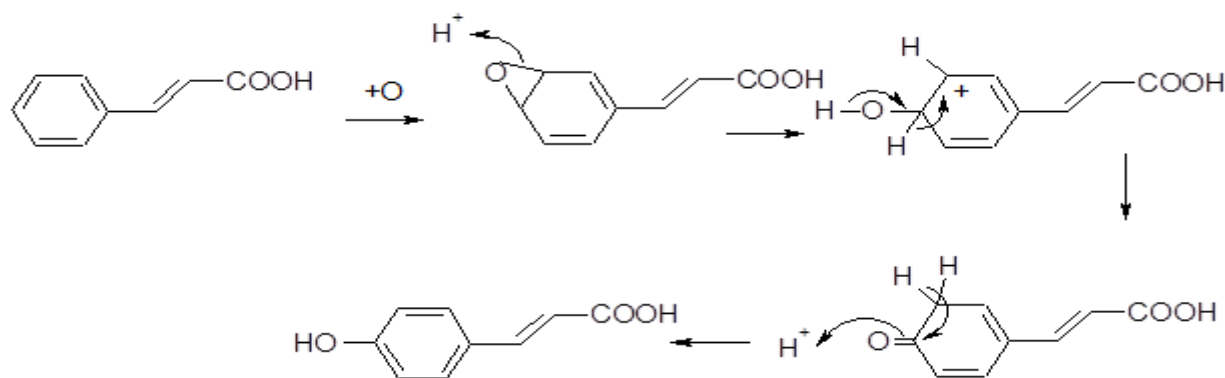


Figura 7 - Biossíntese do ácido p-cumárico adaptado de (Ferreira & Abreu, 2007)

Os mecanismos de ação antioxidante dos flavonóides incluem a formação de ROS através da inibição de enzimas ou elementos envolvidos na produção de radicais livres. Os flavonoides inibem as enzimas responsáveis pela produção do anião superóxido, como a xantina oxidase e a proteína cinase C. Os flavonóides reduzem os radicais superóxido no pH de 7 a 10, dependendo das suas propriedades. Da mesma forma, a reatividade do superóxido depende igualmente, da carga, ou seja, a velocidade constante para a reação de superóxido com catequina, com pH 10,  $k = 1,8 * 10^4$  (Pietta,2000).



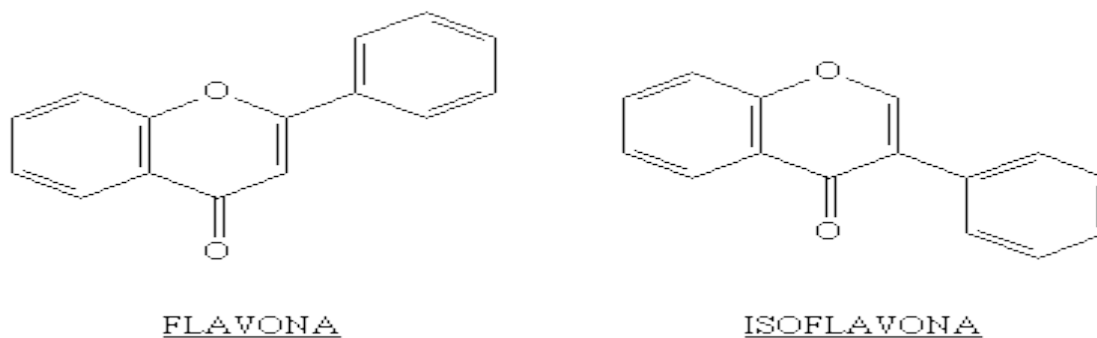


Figura 8 -. Flavona e isoflavona

As isoflavonas têm despertado um elevado interesse da comunidade científica derivado à sua atividade fitoestrogénica. De uma forma geral, os fitoestrogéneos são compostos que estão presentes nos vegetais e possuem uma ação estrogénica sobre o sistema nervoso central, induzem a ovulação e estimulam o crescimento do trato genital feminino. A quantidade que é absorvida através da dieta alimentar é baixa, embora a concentração circulante no sangue possa atingir valores entre 100 a 500 vezes superior à do b-estradiol (Stephan et al., 2000).

Os fitoestrogéneos podem influenciar o ciclo menstrual e a quantidade de hormonas presentes no sangue das mulheres na fase da pré-menopausa, embora este efeito diminua na fase pós-menopausa.

As isoflavonas mais estudadas e analisadas são a genisteína e a daidzeína, que têm atividade estrogénica fraca, ou seja é cerca de 100 vezes inferior à do 17-beta-estradiol. Assim, a genisteína representa um dos fitoestrogéneos mais abundantes e provoca o aumento do cálcio ósseo e estimula a mineralização, em ensaios com ratos em laboratório. A genisteína inibe a proteína tirosina cinase (PTK) que está envolvida na proliferação de células tumorais. Aumenta também a atividade de enzimas antioxidantes tais como a superóxido dismutase, o glutatião peroxidase, o glutatião redutase. Deste modo, a genisteína poderá conjuntamente com outras substâncias de origem vegetal, promover uma defesa mais ampla das células contra a ação dos radicais livres e o dano oxidativo.

As flavonas apresentam uma atividade ansiolítica, depressora do sistema nervoso central, isto porque, têm uma estrutura eletrônica nos anéis A e B que possibilita que ambos se liguem aos recetores GABA.

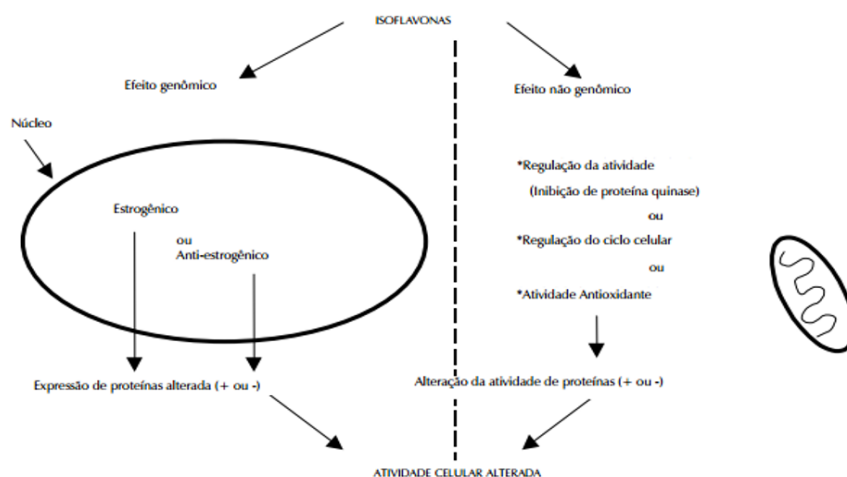


Figura 9 – Mecanismo das isoflavonas no organismo adaptado de (Stephan et al., 2000).

#### 2.2.1.1 Proantocianinas

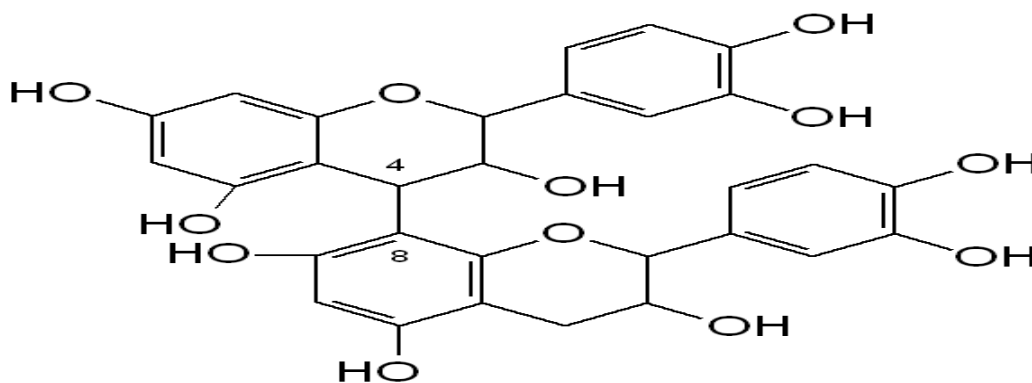


Figura 10 – Proantocianinas Adaptado de (Aldini et al., 2003)

Como outros flavonóides, as proantocianinas são antioxidantes naturais, previnem a peroxidação lipídica e homeostase. Têm ação anticancerígena, ajudando a prevenir danos no ADN, têm também ação benéfica sobre o fígado e o sistema circulatório. Combatem o mau colesterol, prevenindo a arteriosclerose e a formação de trombos. Têm igualmente ação antibiótica, com efeito anti-inflamatório no trato urinário

e na lesão renal aguda. Quando as moléculas que condensam são catequinas ou epicatequinas, as proantocianinas são denominadas procianidinas (Carini et al 2000).

### **2.2.2 Compostos de natureza não flavonóide**

Os compostos de natureza não-flavonóide representam um grupo de ácidos benzóicos, ácidos cinâmicos e estilbenos.. Os ácidos benzóicos e cinâmicos são geralmente designados de ácidos fenólicos e, estão presentes nos frutos de forma livre e em baixas concentrações quando comparados com as suas formas conjugadas (Clifford, 1997). São ácidos que surgem a maior parte das vezes nos produtos vegetais sob a forma de ésteres com ácido tartárico ou ligados aos açúcares (Micahel, 1999).

#### **2.2.2.1 Ácido benzóico**

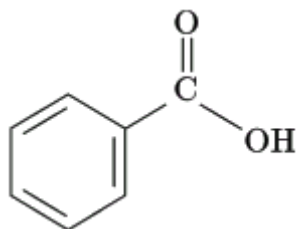


Figura 11 – Ácido benzoico adaptado de (Ferreira & Abreu, 2007)

O ácido benzóico é um composto aromático com a fórmula química  $C_7H_6O_2$  e que pertence ao grupo dos ácidos carboxilos. Este composto foi descoberto em meados do século XVI e representa um dos ácidos carboxilos mais simples. É insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos menos polares, como os éteres, álcoois e benzeno (Ouattara et al., 2009).

O ácido benzóico é geralmente obtido para fins comerciais e dá-se pela oxidação parcial do tolueno com o oxigénio e usa o naftenato de manganês ou cobalto como os principais catalisadores, ou pela oxidação do tolueno com solução aquosa saturada de permanganato de potássio (Knaden & Marles, 2010).

Pela sua propriedade antimicrobiana, o ácido benzóico é bastante utilizado pela indústria alimentar para a conservação de alimentos e igualmente, pela indústria farmacêutica para a produção de cosméticos e medicamentos, essencialmente os antifúngicos.

Através do ácido benzóico derivam-se importantes sais como o benzoato de sódio ( $C_7H_5NaO_2$ ), muito utilizado na conservação de alimentos e na composição de antitérmicos; a benzamida ( $C_7H_7ON$ ), usada no fabrico de medicamentos; o benzoato de metila ( $C_8H_8O_2$ ), aplicado na produção de perfumes e pesticidas e o cloreto de benzoila ( $C_7H_5OCl$ ), um líquido incolor que é utilizado em várias sínteses orgânicas.

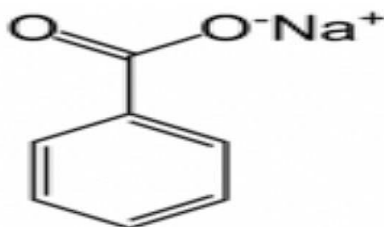


Figura 12-Ácido benzóico

Anthony (2009) e Merkl et al (2010) relataram que os ésteres de ácido 4-hidroxibenzóico, popularmente conhecido como parabenos são conservantes e também exibem atividade antimicrobiana contra o *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus nigricans*, *Chaetomium globosum*, *Trichophyton intrdigitale*, *Candida albicans*, *Salmonella*.

Os ácidos benzóicos podem ser (tabela 1):

Tabela 1 Ácidos benzóicos

R1	R2	Ácidos benzóicos
H	H	Ácido p-hidroxibenzóico
OH	H	Ácido protocatéquico
OH	OH	Ácido gálico
OCH <sub>3</sub>	H	Ácido vanílico
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Ácido sirínico

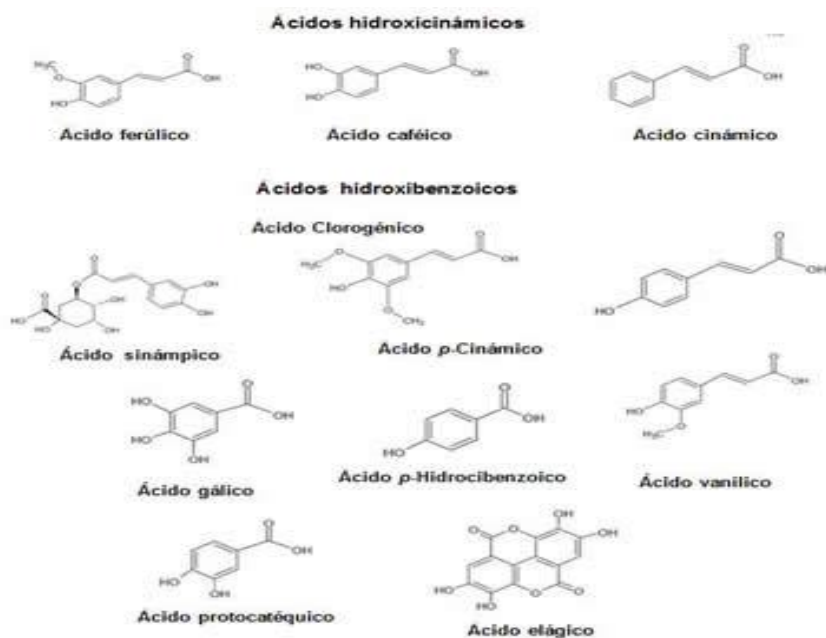


Figura 13 – Ácidos benzóicos

#### 2.2.2.2 Ácidos cinâmicos

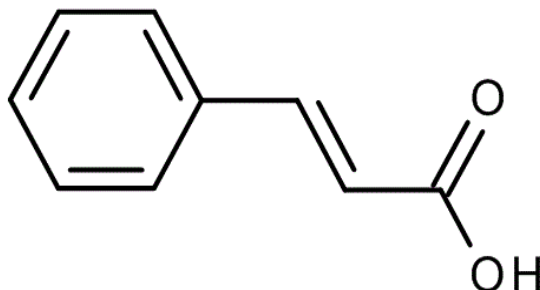


Figura 14 – Ácido cinâmico

A expressão “ácido cinâmico” é geralmente utilizada para a designação do composto. A designação genérica de ácido cinâmico inclui os compostos que possuem a estrutura geral e os substituintes em posições diferentes. Segundo *o Chemical Abstracts* o nome sistemático de ácido cinâmico é ácido 3-fenil-2-propenóico. O mesmo trata-se de um ácido orgânico cristalino branco, o qual é ligeiramente solúvel em água. É obtido a partir de óleo de canela ou bálsamos..

O ácido cinâmico é utilizado em temperos, índigo sintético, e alguns fármacos, embora a sua principal utilização é no fabrico de ésteres de metilo, etilo e benzilo para a indústria de perfumes. Possui um odor semelhante a mel; este composto e o seu éster etílico são componentes do sabor do óleo essencial de canela, o constituinte principal relacionado é o cinamaldeído. O ácido cinâmico também faz parte das vias sintéticas do chiquimato e fenilpropanóide. A sua biossíntese é realizada pela ação da enzima fenilalanina amónia-liase (PAL) fenilalanina.

### 2.2.2.3 Estilbenos

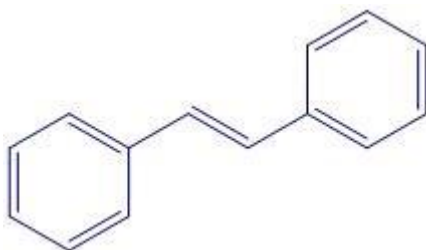


Figura 15 – Estilbeno

Os Estilbenos são compostos da família dos Polifenóis presentes nas uvas e nos produtos derivados do vinho. Caracterizam-se essencialmente, por apresentarem um esqueleto de carbonos característico –  $C_6CF_2C_6$ , que inclui dois anéis benzénicos ligados por uma cadeia com um etano ou etileno, e onde o resveratrol é o composto principal desta classe (Lopes-Fernandez et al., 2007).

Ao nível químico, o resveratrol é denominado por 3, 4, 5, - trihidroxiestilbeno e apresenta duas formas isoméricas, designadas de trans (A) e cis-resveratrol (B).

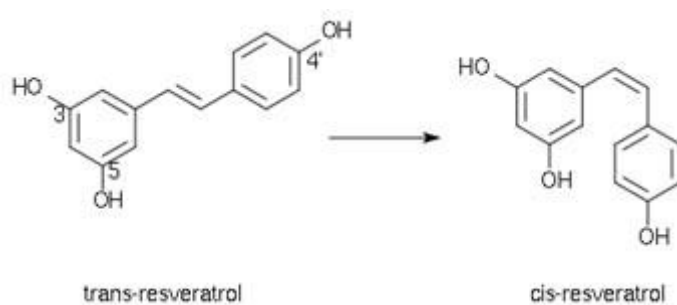


Figura 16 – Trans-resveratrol e cis-resveratrol

Tanto o trans como o cis-resveratrol são encontrados nas plantas sob a forma glicosilada, nomeadamente, o resveratrol-3-O- $\beta$ -glucósido que se designa por “piced” (Sun et al., 2006).

## **2.3 Influência das práticas enológicas sobre o teor de Polifenóis**

O processo de vinificação dos vinhos tintos consiste na fermentação alcoólica. A composição da uva associada às práticas enológicas determina as principais propriedades sensoriais e decomposição dos vinhos tintos. Por sua vez, a composição da uva depende dos fatores ambientais, das práticas de gestão da vinha e da variedade da uva (Canals et al., 2005; Sachi et al., 2005).

As propriedades sensoriais dos vinhos tintos jovens tais como a cor, sabor e sensação na boca, estão dependentes de vários elementos extraídos das uvas, tais como os Polifenóis.

É de salientar que a maceração pré-fermentativa a frio é utilizada para favorecer a extração de compostos em solução aquosa média. Esta situação favorece a solubilidade preferencial dos compostos solúveis em água e por consequência, aumenta a libertação de antocianinas e taninos de baixo peso molecular (Sacchi et al., 2005; Alvarez et al., 2006). Por outro lado, a utilização de enzimas de maceração comerciais na elaboração de vinhos representa uma prática comum e bem-sucedida. Estas preparações degradam os polissacarídeos estruturais das paredes das células da pele da uva e, facilitam a libertação de compostos fenólicos.

As enzimas mais utilizadas em enologia são a pectinase, poligalacturonase, com a adição de pequenas quantidades de celulase e hemicelulase no sentido de conseguir uma análise mais completa das células e a melhor extração de cor (Romero-Cascales et al., 2012).

Em complemento, existe um conjunto de estudos que relataram a melhoria da cor dos vinhos através destas preparações (Bautista-ORTIN et al, 2005; Ortega-Heras et al, 2012; Romero-Cascales et al, 2012; Bautista-ORTIN et al., 2012). As enzimas de maceração podem alterar a estabilidade, o sabor e a estrutura dos vinhos tintos (Bautista-Ortin et al., 2012).



## **2.4 Bioatividade e biodisponibilidade dos Polifenóis**

A maior parte da evidência científica sobre os efeitos benéficos dos Polifenóis são em decorrência de experiências realizadas *in vitro* ou em modelos animais, em que geralmente se utiliza concentrações bastante mais elevadas do que na dieta humana. Alguns dos compostos analisados e testados foram os Polifenóis e os seus conjugados em substituição dos seus metabolitos ativos.

O papel principal dos compostos fenólicos vai além das potentes propriedades eliminadoras dos radicais livres e oxidantes. Embora nas últimas décadas, o modo de ação destes compostos se tenha revelado ser mais complexo do que inicialmente se esperava (D'Archivio et al., 2008; Romier et al., 2009).

Estes Polifenóis podem exercer efeitos biológicos, nomeadamente, inibir a proliferação das células cancerígenas, a absorção do colesterol (Noratto et al., 2009; Leifer et al., 2008), a modulação de diferentes enzimas (Naasani et al., 2003), a interação de várias vias de transdução de sinal (Kong et al., 2000; Spencer et al., 2003), regulação do ciclo celular e das funções das plaquetas (Fischer & Lane, 2000; Murphy et al., 2003).

O termo biodisponibilidade foi usado originalmente em farmacologia para a definição da “taxa e em que medida um fármaco atinge o seu local de ação”. Embora tenham sido sugeridas várias definições de biodisponibilidade, a mais adequada parece ser a fração de um nutriente ou composto ingerido que atinge a circulação sistémica e os locais específicos em que possa exercer a sua ação biológica (Porrini & Riso, 2008).

Assim, poder-se-á referir ao que significa a quantidade de Polifenóis ingerida capaz de exercer os seus efeitos benéficos nos tecidos-alvo. Para que se possa estabelecer as provas conclusivas para a eficácia dos Polifenóis na prevenção de doenças e melhoria da saúde humana, torna-se importante determinar a distribuição destes compostos na dieta, estimar o seu conteúdo em cada alimento e identificar qual das centenas de Polifenóis são suscetíveis de proporcionar efeitos preventivos.

Essencialmente, deve-se conhecer a biodisponibilidade dos Polifenóis e os seus metabolitos para avaliar a sua atividade biológica (Porrini & Riso, 2008).

Vários estudos de biodisponibilidade não foram fáceis de realizar pois existe um conjunto de fatores que afetam a biodisponibilidade de forma direta, ou através da diminuição de Polifenóis nos alimentos. A metodologia que geralmente é utilizada para estudar a biodisponibilidade dos Polifenóis é a abordagem *in vitro* da conceção única que envolve a ingestão de uma porção de alimento que contém polifenol testado. Desta forma, o aumento na concentração sanguínea reflete a capacidade do organismo de ocupar a matriz do polifenol do alimento. Este aumento observado, implica uma menor absorção pelos tecidos e bioatividade (Scalbert & Williamson, 2000).

Tendo em consideração o exposto, refere-se que as conclusões sobre a biodisponibilidade e bioatividade de um único composto fenólico são difíceis de obter, em decorrência dos efeitos sinérgicos da mistura de Polifenóis que existem em cada matriz alimentar (Femia et al., 2003).

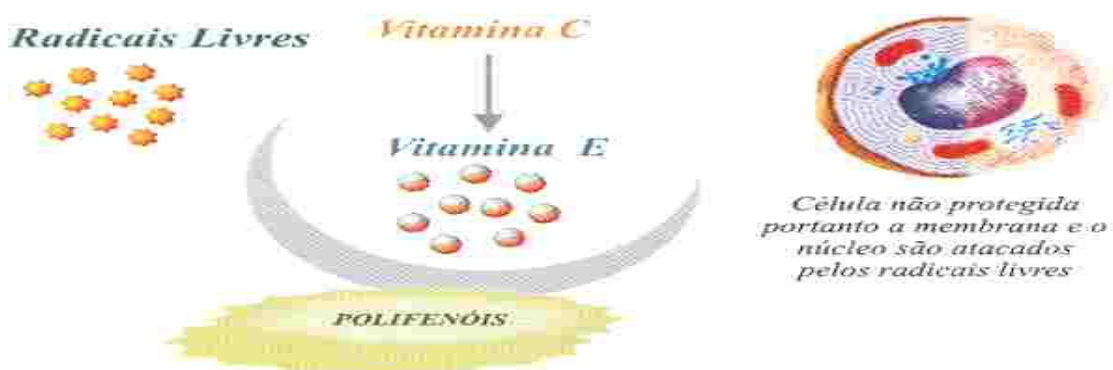


Figura 17 - Absorção de Polifenóis em seres humanos adaptado de (Aura et al., 2005).

Os principais fatores relacionados com o hospedeiro que afetam a biodisponibilidade podem ser subdivididos em fatores intestinais e fatores sistêmicos. Os fatores intestinais são os mais importantes, pois após a ingestão de Polifenóis, a absorção de alguns, mas não todos os componentes, ocorre no intestino delgado. Existem ainda, dois mecanismos possíveis através dos quais os glicosídeos podem ser hidrolisados, o mecanismo que envolve a ação da enzima intestinal lactase (LPH) que está presente na fronteira das pequenas células epiteliais do intestino. O outro mecanismo, envolve a citosólica  $\beta$ -glicosidade (CBG) que se encontra presente no interior das células do

epitélio, onde são transportados os glicosídeos polares (Gee et al., 2000; Aura et al., 2005).

## **2.5 Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de Polifenóis**

Os Polifenóis influenciam muitas das propriedades sensoriais dos alimentos e vegetais e contribuem para o aroma e sabor principalmente, do vinho. A sua contribuição para o aroma é devido à presença de fenóis voláteis na sua composição (Landete, 2012).

Existem pelo menos mais de 8000 moléculas distintas com estrutura polifenólica identificada. Estas moléculas representam metabolitos secundários das plantas e estão geralmente, envolvidos na defesa contra as radiações ultravioleta, agressões por agentes patogénicos e proteção antioxidante contra radicais livres que são gerados (Stevenson & Hurst, 2007).

A maior parte dos dados existentes, relatam que os Polifenóis apresentam alvos moleculares alternativos, o que dificulta a elucidação do seu papel na fisiologia celular e fisiopatologia. Recentemente as informações revelam alvos moleculares dos Estilbenos tais como o cAMP celular de sinalização, segundo mensageiro, a homeostase de energia via regulação de AMPK, recetor alfa relacionado com o estrogénio, (ERR $\alpha$ ) e recetores de estrogénio.

Poder-se-á referir que os Estilbenos podem restaurar a biodisponibilidade celular da enzima cofator Tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>). A BH<sub>4</sub> é um cofator essencial das enzimas sintase do óxido nítrico e síntese de azoto em quase todos os tecidos (Guiz et al., 2005; Crabtree et al., 2011).

Os Polifenóis estão envolvidos, igualmente, na regulação de recetores nucleares (NRs). A grande família de NRs incluindo recetores hormonais nucleares e recetores órfãos são desconhecidos embora esteja associada com múltiplas funções no corpo humano, do desenvolvimento à regulação hormonal e metabolismo. Em particular, NRs também estão envolvidos no metabolismo de xenobióticos (Handschin & Meyer, 2003)

e, portanto, os seus objetivos e NRs estão sob intensa investigação na indústria de medicamentos. Curiosamente, os dados atuais sugerem que vários compostos polifenólicos podem ativar diferentes NRs (Handschin & Meyer, 2003; Moore et al., 2006).

## **2.6. Processos oxidativos e inflamatórios que estão envolvidos na aterosclerose**

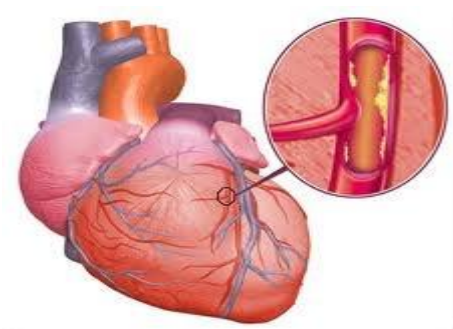


Figura 18 – Aterosclerose adaptado de (Luz & Coimbra, 2004)

A aterosclerose é caracterizada pelo estreitamento ou oclusão da artéria por um ateroma, que é composto por um conjunto de elementos como os lípidos, elementos fibrosos, plaquetas, monócitos e cálcio. As lesões que fazem parte do processo inicial desta doença são geralmente provocadas por alguns agentes e condições fisiopatológicas como o uso do tabaco, hipertensão arterial, obesidade, diabetes tipo 2, excesso de colesterol total, baixos níveis de lipoproteína de elevada densidade (HDL) e elevados níveis de LDL, a qual se acumula na camada interior da artéria (Luz & Coimbra, 2004).

Tendo como base a hipótese oxidativa, a LDL ao penetrar na parte interior do vaso, sofre uma oxidação, a qual pode ocorrer pela ação de mieloperoxidases, lipoxigenases e espécies reativas de oxigénio (ERO), como superóxido e peróxido de hidrogénio. Neste contexto, a LDL oxidada é citotóxica e dá origem a lesões nas células endoteliais (Steinberg et al., 1989; Hansson & Hermansson, 2011; Rocha & Libby, 2009).

A maior parte da resposta inflamatória que está envolvida na aterosclerose dá origem à libertação de citocinas, quimiocinas, e proteínas de fase aguda, nomeadamente

a proteína C reativa (PCR). Alguns estudos científicos demonstraram a ligação entre os níveis elevados de PCR e a progressão da aterosclerose, em decorrência da incapacidade desta proteína aumentar a expressão de MCP-1 e de moléculas de adesão. Este aspeto favorece a ligação dos monócitos às células endoteliais promovendo a formação de células espumosas (Libby et al., 2002; Devaraj et al., 2003).

Kaur et al. (2007) demonstraram em ensaios in vitro que a IL-6 e a IL-1 $\beta$  ativam a fosforilação da p38 e da p44/42, que sinalizam o aumento da expressão de PCR.

## **2.7 O papel do Resveratrol e Proantocianinas nos problemas cardiovasculares**

O resveratrol foi identificado inicialmente como um componente bioativo dos vinhos responsáveis para as doenças cardiovasculares. A pesquisa sobre os efeitos para a saúde do resveratrol como um composto isolado focou as suas interações no endotélio vascular e nas plaquetas, no sentido de afetar a agregação. Os efeitos cardioprotetores que foram atribuídos ao resveratrol e as proantocianidinas incluem a capacidade de reduzir a gravidade dos danos sofridos na sequência do enfarte do miocárdio e efeitos positivos sobre os lípidos do sangue.

As Proantocianina derivam da condensação da unidade monomérica de flavan-3-ol e flavan-3,4-diol, possuem uma ação cardio-protetora significativa. A sua ação cardio-protetora foi ainda confirmada em experiências ex-vivo. A suplementação de ratos jovens e idosos com proantocianinas induz significativamente uma maior resistência (melhor recuperação) dos corações para a manobra de isquemia-reperfusão (Maffei Facino et al., 1999).

As propriedades antioxidantes do vinho tinto proporcionadas pelas proantocianidinas pode prevenir doenças cardiovasculares ligadas ao metabolismo de lipídios, particularmente na produção de HDL e inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade LDL. A pesquisa mais atual tem-se concentrado na sua capacidade de regular positivamente a expressão de enzimas antioxidantes endógenas, inibir a atividade inflamatória de ciclo-oxigenases e promover a sinalização de óxido nítrico e a vasodilatação (Ramprasath & Jones, 2010).

Além disso, foi constatado que as proantocianinas de sementes de uva administradas por via oral durante três semanas induziam uma redução de cardiomiócitos em apoptose através da inibição de isquemia / reperfusão (Sato et al., 2001). A eficácia de proantocianinas contra a isquemia do miocárdio / reperfusão foi confirmado por um outro grupo independente, demonstrando que a ingestão oral de proantocianinas após três semanas reduziu significativamente a incidência de reperfusão induzida por fibrilação ventricular, taquicardia e formação de radicais livres de oxigénio (Pataki et al., 2002).

Uma vez que os radicais livres de oxigénio e a consequente lesão celular induzida por radicais parecem desempenhar um papel crucial na fisiopatologia da lesão induzida por reperfusão do miocárdio, a capacidade cardio-protetora das proantocianinas foi parcialmente explicada considerando a sua potente atividade radical-eliminação e antioxidante. Em proantocianinas particulares de *Vitis vinifera L.* as sementes têm a capacidade de: Extinguir radicais hidroxilo (Maffei Facino et al., 1994) e o anião de superóxido, gerado pelos neutrófilos humanos activados (Carini et al., 2001); Inibem também o processo de peroxidação lipídica (Maffei Facino et al., 1994;.. Carini et al, 2000a) e tem a capacidade de reciclar os antioxidantes endógenos (vitamina E e ácido ascórbico) (Maffei Facino et al., 1998, 1999), (Maffei Facino et al., 1996) e também aumentam a resistência do plasma ao stress oxidativo.

São poucos os estudos de investigação que se concentraram em atividades do Estilbeno no sistema cardiovascular, embora os dados disponíveis não têm como base o facto de este composto poder ser igualmente cardioprotetor (Park et al., 2010).

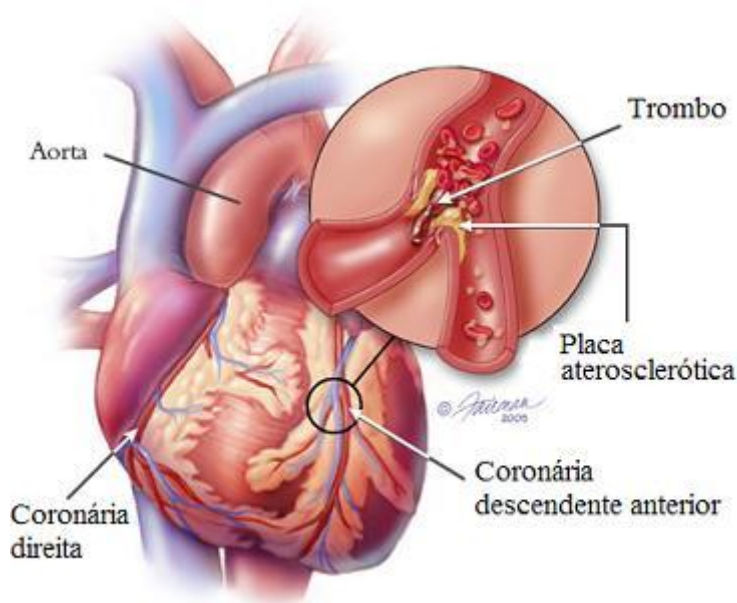


Figura 19 – Deficiências cardiovasculares adaptado de (Luz & Coimbra, 2004)

Por outro lado, os efeitos cardiovasculares visíveis do resveratrol estabelecidos principalmente em modelos com ratos têm sido igualmente focados em estudos clínicos humanos. Assim, em artérias isoladas a partir do tecido adiposo de tecidos humanos, o resveratrol induz o relaxamento e deste modo, a vasodilatação em concentrações baixas (Crus et al., 2006). Os níveis de metabolitos de resveratrol na urina, correlacionam-se com biomarcadores cardiovasculares (Zamora-Ros et al., 2012).

Um outro estudo demonstrou que o efeito dos Polifenóis do vinho tinto sobre a função vascular e pressão arterial nos indivíduos normais não é visível, mas nos indivíduos com síndrome metabólica diminuiu bastante (Wong et al., 2011; Karaktzi et al., 2005; Van Mierlo et al., 2010). No entanto os estudos com animais têm demonstrado efeitos benéficos na saúde, tais como a diminuição da pressão arterial, melhorias na função endotelial, redução da arteriosclerose e como prevenção da disfunção endotelial induzida pela idade (Lopez-Supelveda et al., 2008; Ralay et al., 2005). O extrato de vinho tinto contém óxido nítrico como fator relaxante e hiperpolarizante do endotélio, identificado nos estudos *in vitro*.

## 2.8 Efeito renoprotector das proantocianinas

Foi demonstrado que o uso de proantocianinas em pessoas com lesão renal melhoraram significativamente a histologia renal com redução do volume tubular e dos restos celulares tubulares. Foi identificada também a recuperação da função renal e uma melhoria histofuncional provocada pelo relaxamento vascular determinado pelas proantocianinas (Pataki et al., 2002).

Em ratos submetidos a isquemia renal bilateral através de suplementação de uma mistura contendo proantocianinas verificou-se uma elevação da depuração de creatinina plasmática tendo-se também verificado melhoria histológica caracterizada pela redução da necrose tubular (Maffei Facino et al.1999).

## 2.9 Efeitos do resveratrol e das proantocianinas no cancro

Em 2009, foram estimados nos EUA, 1.479.350 novos casos de cancro, destes foram diagnosticados 219.440 com neoplasia do pulmão. Em comparação os dez anos anteriores, os números são bastante diferentes, dos 171.500 casos de neoplasia do pulmão previstos para 1998, foram estimados cerca de 160,100 óbitos. Como se verifica na figura 19, nos EUA o cancro do pulmão encontra-se na segunda posição da lista de novos caso de cancro neste país

Homens			Mulheres		
Localização primária	casos novos	%	Localização primária	casos novos	%
Próstata	60.180	30,8	Mama Feminina	52.680	27,9
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8	Colo do Útero	17.540	9,3
Cólon e Reto	14.180	7,3	Cólon e Reto	15.960	8,4
Estômago	12.670	6,5	Glândula Tireoide	10.590	5,6
Cavidade Oral	9.990	5,1	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3
Esófago	7.770	4,0	Estômago	7.420	3,9
Bexiga	6.210	3,2	Ovário	6.190	3,3
Laringe	6.110	3,1	Corpo do Útero	4.520	2,4
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7	Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5	Sistema Nervoso Central	4.450	2,4

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 20 - Dez principais tipos de cancro – EU 2008

Fonte: Cancer Statistics.CA Cancer J Clin.2008; 58:71-96



Anatomicamente, as células passam pelo seu processo de crescimento e divisão através da mitose, algumas restrições a este processo são impostas por estímulos reguladores que agem na superfície celular. Em algumas situações ocorre uma rutura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular, e como consequência sem que seja necessário ao tecido, uma célula crescer de forma desordenada, podendo como tal dar origem a células herdeiras, insensíveis a esses mecanismos reguladores normais, levando à formação de tumores. O processo da carcinogénese diz respeito ao desenvolvimento de tumores malignos, estudada com base nestes mecanismos reguladores.

O cancro desenvolve-se quando células anormais deixam de seguir o seu processo natural, sofrendo mutações, provocando danos num ou mais genes de uma célula. A célula quando se encontra danificada, por processos químicos, físicos ou biológicos, divide-se descontroladamente, produzindo outras células também anormais, e neste caso se falham os mecanismos de reparação e imunológicos, que têm a função de destruir estas células, as novas que se formam, vão-se tornando cada vez mais anormais dando origem a células cancerígenas. Devido a esta anormalidade, estas células dividem-se muito rapidamente, formando uma massa de tecido, o que se denomina tumor. O processo de carcinogénese é um processo que surge a partir de alterações cumulativas do material genético (ADN) de células normais, que sofrem transformações até se tornarem malignas (Weng et al., 2009).

O primeiro estudo sobre os efeitos anticancerígenos do resveratrol foi publicado no ano de 1997, por Jang e os seus colaboradores, tendo desde esta altura existido mais de 1000 publicações sobre este tema (Jang et al., 1997). As funções do resveratrol na inibição do tumor, promoção e a sua progressão foram identificadas em ensaios in vitro, e demonstrou-se que o resveratrol desacelera de forma eficaz o crescimento de um elevado número de linhas celulares de cancro.

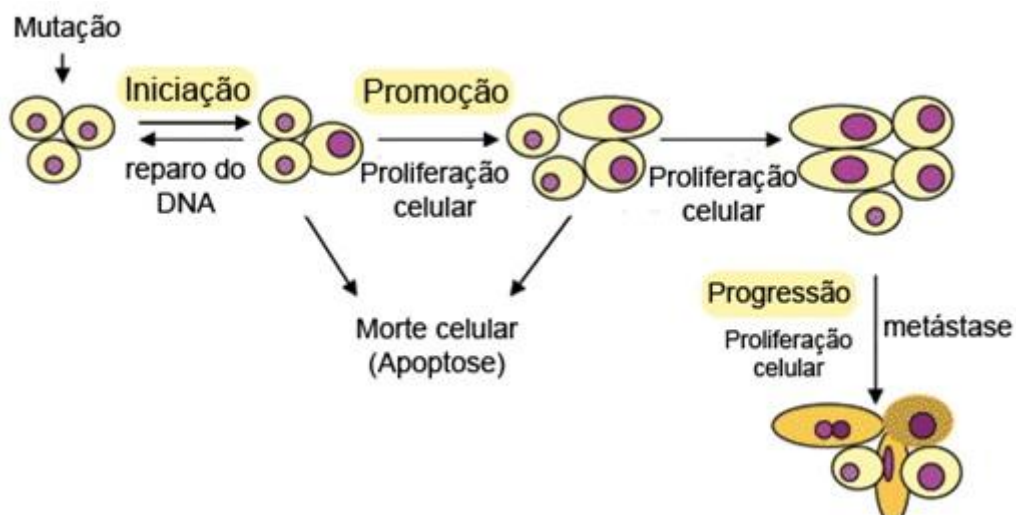


Figura 21 – Processo celular no cancro adaptado de (Jang et al.,1997)

Embora existam poucos resultados demonstrado sobre os efeitos derivados do resveratrol sobre o crescimento celular, os dados disponíveis sugerem que existem atividades anti-cancerígenas nomeadamente, na inibição do crescimento do tumor do pulmão de ratinhos com doses orais de 300 mg/ kg duas vezes por dia (Kimura & Okuda, 2000).

O pterostilbeno recebeu uma atenção importante e, parece ser um inibidor eficaz na proliferação de células em concentrações micromolares baixas (Lina e tal., 2012; Wang et al., 2012; McCormack e McFadden 2012). Segundo os autores, os estudos realizados com mioblastos C2C12, mioblastos primários, células PC3 cancro da próstata, células de neuroblastoma SH-SY5Y e fibroblastos primários são igualmente eficazes na inibição do crescimento celular in vitro como o resveratrol.

As uvas e os produtos derivados da uva como o vinho representam um importante elemento da dieta. Alguns estudos epidemiológicos indicam uma correlação inversa entre o regular e moderado consumo de vinho e a sua incidência na doença coronária e no cancro. O efeito benéfico da uva deriva dos Polifenóis sobre o sistema cardiovascular, e inclui igualmente, a melhoria do perfil lipídico, anti-aterosclerótico, e efeitos anti-hipertensores e anti-inflamatórios.

As propriedades anticancerígenas dos derivados dos produtos da uva têm focado o resveratrol como um antifúngico, e com propriedades quimio-preventivas, com a

supressão da progressão do ciclo celular e, por desencadear a morte celular através de uma via pró-aptóica. O vinho tinto contém resveratrol e vários outros tipos diferentes de Polifenóis, incluindo as antocianinas e procianidinas que têm sido sugeridas para a mediação dos efeitos protetores do vinho tinto e função endotelial.

Alguns outros estudos demonstraram que os Polifenóis derivados da uva possuem atividade anticancerígena, em elevado número de células cancerígenas incluindo as células do cancro da mama, pulmão, colon, próstata, células de glioma e células do ovário.

Resultados encontrados demonstraram que o consumo de polifenóis do vinho tinto promoveram a apoptose das células T humanas na Leucemia. Foram igualmente avaliados os efeitos citotóxicos sobre as células da leucemia num paciente internado no Hospital Universitário de Estrasburgo (França) e, observou-se que a percentagem de células T cancerígenas diminuiu (Hakimuddin et al., 2006; White et al., 2007). Estes resultados determinam que os polifenóis induzem eficazmente os efeitos citotóxicos em células de leucemia associadas à indução da apoptose (Hakimuddin et al., 2006; Jiang et al., 2008).

## **2.10 Efeitos do resveratrol na Diabetes**

Devido ao envelhecimento cada vez maior da população, à inatividade física e à obesidade, tem-se observado um aumento da prevalência da Diabetes (Bonow, 2004). Embora a Diabetes sendo considerada como doença crónica, apresenta maior prevalência nos países desenvolvidos, King (1998), estima-se que em 2025 o aumento de Diabetes irá atingir os 48%.

A etiologia da Diabetes Mellitus tipo II, ainda não está claramente conhecida, não existindo uma causa única e definitiva. Contudo existem muitos factores de risco que isolados, ou em conjunto, contribuem para a génese desta patologia. Segundo o Ministério da Saúde (2000), a designação científica de Diabetes Mellitus deriva dos vocábulos “Diabetes” e significa “passar para”, e “Mellitus”, significa “doce como o mel”, ficando então conhecida como a “doença do açúcar”. Esta doença pode ser

definida como uma doença crónica complexa que se caracteriza por uma alteração ou anomalia no metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas. Esta alteração, segundo Leite (2002), pode estar relacionada com uma ausente ou deficiente secreção de Insulina por parte do pâncreas, ou por incapacidade dos tecidos a responder à Insulina, dependendo do tipo de Diabetes em causa.

A Diabetes Mellitus, com o decorrer da sua evolução, conduz não apenas a um único tipo de anomalias do metabolismo da glicose mas a vários tipos de alterações. Pela complexidade desta doença, surgiu a necessidade de uniformizar um sistema que agrupasse os vários tipos de Diabetes Mellitus, Diabetes tipo I, Diabetes tipo II e outro tipo de Diabetes.

A Direção Geral da Saúde com o apoio da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, no âmbito do Programa de Controlo da Diabetes Mellitus, implementou novos critérios de classificação para esta doença crónica, como refere o Ministério da Saúde (2002). A mesma fonte (Idem) refere que a nova classificação coloca de parte os termos “Diabetes Insulinodependente” e “Diabetes não Insulinodependente”, uma vez que se considerou que, independentemente do processo etiológico que esteja na base da diabetes, esta é uma doença que evolui em vários estádios, quer no tratamento como na compensação. Constatou-se ainda que o facto de os doentes diabéticos necessitarem de Insulina no seu controlo, isto não implica que sejam obrigatoriamente doentes Insulinodependente, salvaguardando os casos de Diabetes Tipo I, em que a sua evolução caminha sempre para a Insulinodependência.

Ainda de acordo com a DGS (2002), a actual classificação apresenta quatro tipos de diabetes Mellitus, etiologicamente distintos: Diabetes Tipo I, Diabetes Tipo II, Diabetes gestacionais, Outros Tipos específicos de Diabetes.

A diabetes tipo II tem um potencial benefício com a suplementação dietética em alimentos contendo resveratrol. É importante na homeostase da glicose, reduzindo assim os efeitos secundários da diabetes (Szkudelski e Szkudelska 2011).

### Enquadramento teórico

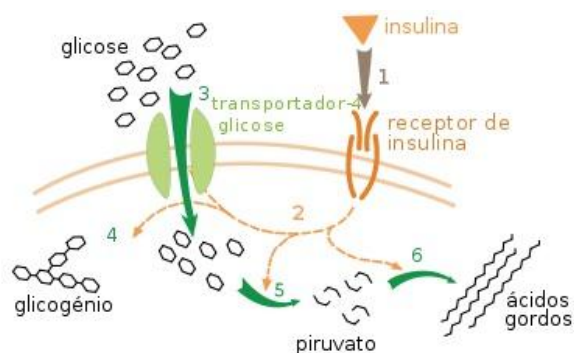


Figura 22 – Papel do resveratrol na Diabetes

Em modelos de ensaios *in vitro* com ratos, geneticamente ou quimicamente induzidos a terem Diabetes, o resveratrol, na dieta reduz muitos dos efeitos secundários da Diabetes (Thirunavukkarasu et al 2007; Silan 2008).

Existem evidências experimentais que o resveratrol pode reduzir a hiperglicemia (Palsamy e Subramanian 2008; Penumathasa et al., 2008). Os estudos celulares sugerem que este efeito anti-hiperglicémico pode ser mediado através de uma estimulação das atividades do transportador de glicose Penumathsa et al., 2008).

Outros estudos *in vitro* determinaram os efeitos celulares sobre as várias taxas de secreção de insulina e de estabilidade das células beta pancreática (Palsamy e Subramanian 2010).

Bhatt et al. (2012) realizaram um estudo clínico recente com pacientes com Diabetes Mellitus tipo II que receberam 150 mg/dia de suplementos de resveratrol. Este regime melhorou um conjunto de doenças cardiovasculares e os parâmetros sanguíneos, incluindo a pressão arterial sistólica. Este estudo foi exemplificativo do pressuposto de que o resveratrol tem efeito benéfico na homeostase da energia nos seres humanos.

## 2.11 Resveratrol e neuroproteção

Alguns estudos revelaram que o resveratrol possui um efeito neuroprotetor em associação com os efeitos cardioprotetores (Tredici et al., 1999). Este efeito neuroprotetor foi identificado num modelo *in vitro*, com ratos com danos cerebrais

excitotóxicos e, com a identificação da proteção contra injeção de ácido cárnico sistêmico (virgili & Contestabile, 2000).

Da mesma forma, foi demonstrado um efeito protetor semelhante do resveratrol contra a morte neuronal em modelos de rato com isquemia cerebral (Huang et al., 2001; Sinha et al., 2002).

Segundo Zhuang et al. (2003) a neuroproteção do resveratrol foi associado inicialmente com a sua capacidade antioxidante química e, as suas atividades biológicas incluindo a modulação da heme-oxigenase, metalo-proteinases de matriz (Gagliano et al., 2005) óxido nítrico sintase (Bi et al., 2005), e atividades da quinase de AMP (Dasgupta e Milbrandt 2007).

Cheng et al. (2006) e Ji et al. (2012) avaliaram a capacidade neuroprotetora do resveratrol num modelo de ratos com lesão isquêmica / perfusão do cérebro. Neste estudo, os resultados demonstraram que os oligomeros de viniferina e o resveratrol têm propriedades neuroprotetoras no acidente vascular cerebral nos modelos de rato (Kim et al., 2012).

É de salientar que foram investigados igualmente, os efeitos do Pterostilbeno e do resveratrol na diminuição da função cognitiva. Assim, a administração de pterostilbeno dietético para 12 a 13 semanas, demonstra um melhor desempenho no teste “labirinto de Morris”, um teste de memória de trabalho (Joseph et al., 2008).

Jeon et al. (2012) demonstraram que a suplementação de resveratrol na dieta impede igualmente, a redução dos défices cognitivos em ratos.

Park et al. (2012) demonstraram um efeito positivo do resveratrol na dieta sobre a aprendizagem espacial e memória em ratos jovens.

## **2.11 Resveratrol e a Longevidade**

Segundo Couvaneiro & Cabrera (2009) a velhice é contextualizada como um estado de debilidade física, psíquica e social, e igualmente, um estado de fadiga que

precede o fim de vida. A fadiga da vida na velhice é o resultado de um processo progressivo e continuado da perda de capacidades e características que se desenvolveram na fase inicial da vida e, atingiram a plenitude na idade adulta.

O envelhecimento da população tem aumentado nas últimas décadas (Choi, Jang, Lee, & Kim, 2010; Karatas & Duyan, 2010), assumindo este tema um merecido relevo em distintos campos. Por exemplo, nos estudos académicos sobre a velhice tem-se tentado analisar e compreender novas formas de melhor envelhecer. Disciplinas como a Medicina, Psicologia, Sociologia e Geriatria têm sido essenciais para a compreensão do envelhecimento (Silva, 2008).

No envelhecimento as funções cognitivas, sensoriais e físicas degradam-se levando, conseqüentemente, à diminuição das capacidades funcionais (Manrique-Espinoza, Salinas-Rodríguez, Moreno-Tamayo, & Téllez-Rojo, 2011). Os estudos mostram prevalências de idosos com algum grau de dependência entre 19.26% na população idosa geral em Portugal a 94% (Manrique-Espinoza et al., 2011; Seabra, 2006).

Shahbazzadeghan e colaboradores (2010) defendem que, a maioria, dos problemas dos idosos estão associados à perda da autoestima e das relações sociais. A diminuição da autoestima pode facilitar o desenvolvimento de vários problemas mentais como depressão, ansiedade, indiferença e sentimento de solidão. Os autores referem, ainda, que a inatividade em idosos pode ter complicações físicas e mentais, particularizando que um nível baixo de atividade pode diminuir a autoestima e causar ansiedade e isolamento.

A evolução demográfica em Portugal caracteriza-se essencialmente, por um gradual aumento do peso dos grupos etários de idosos, acompanhado de uma redução do peso da população mais jovem (Qren, 2009). Esta dinâmica populacional conduz a uma transição demográfica com incidência previsível de uma população cada vez mais velha, nos próximos 20 anos.

Tendo em conta a complexidade do ciclo de vida do idoso, e o aumento da população nesta faixa etária, é cada vez mais importante a intervenção neste fenómeno

(Paúl & Fonseca, 2005). É pois, importante a adoção de medidas que possam proporcionar um percurso de vida com elevada qualidade pelo que se torna útil, os estudos sobre esta área. Assim, tendo em consideração o exposto refere-se que segundo alguns estudos, o resveratrol tem elevadas capacidades de ajudar na longevidade (Howitz et al., 2003).

As leveduras unicelulares têm sido amplamente utilizadas como modelo experimental de envelhecimento e longevidade (Kabertien et al., 2007). O resveratrol foi identificado como elemento principal nos impactos do envelhecimento replicativo, mas não no envelhecimento cronológico. Este pressuposto tem como base alguns estudos em espécies de metazoários invertebrados e vertebrados (Wood et al., 2004).

Wood et al. (2004) determinou que o resveratrol tem efeitos significativos em dois modelos estudados sobre o envelhecimento em moscas, nomeadamente, *Drosophila melanogaster* e *Caenorhabditis elegans*.

Graves et al. (2007) por sua vez, não conseguiram demonstrar um efeito positivo do resveratrol sobre a longevidade em *D. melanogaster*, embora tenham utilizado a mesma estirpe e protocolo de suplementação alimentar.

A evidência descrita para os efeitos do resveratrol sobre o envelhecimento e longevidade em espécies de vertebrados é mais limitada. O primeiro modelo vertebrado do envelhecimento e longevidade causado pelo resveratrol foi demonstrado só em 2006.(Velazanoetal,2006).



### **III. Conclusão**

Ao finalizar o trabalho que aqui apresento, é tempo de refletir, analisar e crescer com tudo aquilo que foi desenvolvido. Espero que, com muito mais luzes do que sombras, aquilo que agora se conclui possa constituir um farol para quem, como eu, se interessa por esta área, sempre na procura constante de ser melhor profissional e melhor pessoa.

Será pertinente referir que a colheita de dados foi talvez o período mais conturbado e moroso de todo o processo, dado que a aliar ao facto de ter sido desenvolvido em período laboral era influenciado decisivamente pela minha disponibilidade. Terá sido, porventura, e tendo em conta os receios iniciais justificados pela inexperiência, uma das etapas que mais prazer me proporcionou.

De qualquer forma, deverá ser também dado assente para o investigador que existem sempre variáveis que estão fora do seu controlo, pelo que, o trabalho acabará por reunir apesar do seu esforço, algumas limitações. A este gesto de humildade deve ser associada a ideia de que as brechas existentes numa investigação são também positivas, na medida, em que podem servir de ponto de partida para novas investigações.

O principal objetivo desta investigação foi a análise da importância dos Polifenóis do vinho tinto nos efeitos na saúde.

Os Polifenóis são uma classe de compostos encontrados em plantas que apresentam características antioxidantes. Compostos polifenólicos do vinho tinto atuam como vasodilatadores potentes e ajudam a preservar a integridade do tecido endotelial. Os Polifenóis, tais como o resveratrol, quercetina e proantocianidinas, tem capacidade antioxidante, o que pode proteger contra danos causados pela produção de radicais livres no organismo, impedir o aumento de agentes inflamatórios e a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL). A produção excessiva de espécies de radicais pode conduzir a condições ateroscleróticas que podem promover o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares.

Vários dados clínicos e experimentais que foram abordados ao longo do trabalho, sugerem que os componentes do vinho tinto exercem efeitos desejáveis sobre o perfil lipídico, marcadores inflamatórios e outros fatores de risco de doença. O vinho tinto contém uma abundante quantidade de compostos polifenólicos.

Seria interessante no futuro desenvolver o mesmo estudo descritivo, com dois ou mais componentes do vinho distintos e analisar os eventuais efeitos citotóxicos e benéficos para a saúde humana.

Esperamos convictamente que este estudo possa contribuir, em maior ou menor grau, para o enriquecimento da minha experiência pessoal e profissional, que seja um estímulo/motivação para continuar a debruçar-me sobre este género de problemática. Pretendo aprofundar a cada dia que passa os meus conhecimentos de forma a poder aplicá-los na prática.

### III – Bibliografia

Aura, A.M.; Martin-Lopez, P.; O'Leary, K.A. Williamson, G.; Oksman-Caldentey, K.M.; Poutanen, K.; Santos-Buelga, C. (2005). In vitro metabolism of anthocyanins by human gut microflora. *Eur. J. Nutr.* 2005, 44, 133–142.

Alvarez, I., Aleixandre, J.L., Garcia, M.J. & Lizama, V. (2006). Impact of prefermentative maceration on the phenolic and volatile compounds in Monastrell red wines. *Anal. Chim. Acta* 563, 109-115

Bautista-Ortín, A., Jiménez-Pascual, E., Busse-Valverde, N., López-Roca, J., Ros-García, J. & Gómez-Plaza, E. (2012). *Effect of wine maceration enzymes on the extraction of grape seed proanthocyanidins*. Food Bioprocess Technol. 10.1007/s11447-011-0768-3.

Bautista-Ortín, A., Martínez-Cutillas, A., Ros-García, J., López-Roca, J. & Gómez-Plaza, E. (2005). Improving colour extraction and stability in red wines: the use of maceration enzymes and enological tannins. *Int. J. Food Sci. Technol.* 40, 867-878.

Buiarelli, F.; Coccioli, F.; Merolle, M.; Jasionowska, R.; Terracciano, A. (2010). *Identification of hydroxycinnamic acid–tartaric acid esters in wine by HPLC-tandem mass spectrometry*. Food Chem. 2010, 123, 827–833.

Canals, R., Llaudy, M., Valls, J., Canals, J. & Zamora, F. (2005). Influence of ethanol concentration on the extraction of color and phenolic compounds from the skin and seeds of Tempranillo grapes at different stages of ripening. *J. Agric. Food Chem.* 53, 4019-4025.

Cuyckens, F. & Claeys, M. (2004). Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *Journal of Mass Spectrometry*, Vol. 39, pp. 1–15.

Chang J, Rimando A, Pallas M, Camins A, Porquet D, Reeves J, Shukitt-Hale B, Smith MA, Joseph JA, Casadesus G (2012) *Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuromodulator in aging and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging 33:2062–2071

Cheng Y, Zhang HT, Sun L, Guo S, Ouyang S, Zhang Y, Xu J (2006) *Involvement of cell adhesion molecules in polydatin protection of brain tissues from ischemia-reperfusion injury*. Brain Res 1110:193–200 Colin D, Lancon A,

Dasgupta B, Milbrandt J (2007) *Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons*. Proc Natl Acad Sci USA 104:7217–7222

D'Archivio, M.; Santangelo, C.; Scazzocchio, B.; Vari, R.; Filesi, C.; Masella, R.; Giovannini, C. (2008). Modulatory effects of polyphenols on apoptosis induction: Relevance for cancer prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 2008, 9, 213–228.

Es-Safi, N.; Kerhoas, L., Ducrot, P. H. (2005b). *Application of positive and negative ESI-MS, CID/MS and tandem MS/MS to a study of fragmentation of 6-hydroxyluteolin 7-O-glucoside and 7-O-glucosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-glucoside*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, Vol. 19, pp. 2734-2742.

Feketeová, L.; Barlow, C. K., Benton, T. M., Rochford, S. J. & O'Haira, R. A. J. (2011). The formation and fragmentation of flavonoid radical anions. *International Journal of Mass Spectrometry*, Vol. 301, pp. 174–183

Francia-Aricha, E. M., Guerra, M. T., Rivas-Gonzalo, J. C., Santos-Buelga, C. (1997). *New anthocyanin pigments formed after condensation with flavanols*. J. Agric. Food Chem., 1997, 45, 2262-2266.

Golluke A.P.B., Catharino R.R., Souza J.C., Eberlin M.N., Tavares D.Q. (2009). *Evolution of major phenolic components and radical scavenging activity of grape juices through concentration process and storage*. Food Chemistry, 112, pp. 868-873

Gee, J.M.; DuPont, M.S.; Day, A.J.; Plumb, G.W.; Williamson, G.; Johnson, I.T. (2000). Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway. *J. Nutr.* 2000, 130, 2765–2771.

Gagliano N, Moscheni C, Torri C, Magnani I, Bertelli AA, Gioia M (2005) *Effect of resveratrol on matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and secreted protein acidic and*

*rich in cysteine (SPARC) on human cultured glioblastoma cells.* Biomed Pharmacother 59:359–364

Hakimuddin F, Paliyath G, Meckling K. (2006). Treatment of mcf-7 breast cancer cells with a red grape wine polyphenol fraction results in disruption of calcium homeostasis and cell cycle arrest causing selective cytotoxicity. *J Agric Food Chem* 2006;54:7912–23.

Haslam, E. (1998). *Practical Polyphenolics. From structure to molecular recognition and physiological action.* Cambridge University Press, Cambridge, 1998.

Handschin; C. and U. A. Meyer,(2003). “Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors,” *Pharmacological Reviews*, vol. 55, no. 4, pp. 649–673, 2003. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

Jiang H, Zhang L, Kuo J, et al. (2005). *Resveratrol-induced apoptotic death in human U251 glioma cells.* Mol Cancer Ther 2005;4:554–61.

Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, Lee Y, Lee DH, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Choi WS, Roh GS (2012) *Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet.* Diabetes 61:1444–1454

Ji H, Zhang X, Du Y, Liu H, Li S, Li L (2012) *Polydatin modulates inflammation by decreasing NF- $\kappa$ B activation and oxidative stress by increasing Gli1, Ptch1, SOD1 expression and ameliorates blood-brain barrier permeability for its neuroprotective effect in pMCAO rat brain.* Brain Res Bull 87:50–59

Moore, J. L. Collins, and K. H. Pearce (2006). “*The nuclear receptor superfamily and drug discovery,*” ChemMedChem, vol. 1, no. 5, pp. 504–523, 2006. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

Khadem S, Marles RJ, (2010). *Monocyclic Phenolic Acids Hydroxyand Polyhydroxybenzoic Acids: Occurrence and Recent Bioactivity Studies,* Molecules, 15, 2010, 7985-8005.

- Kim JY, Jeong HY, Lee HK, Kim S, Hwang BY, Bae K, Seong YH (2012). *Neuroprotection of the leaf and stem of Vitis amurensis and their active compounds against ischemic brain damage in rats and excitotoxicity in cultured neurons*. *Phytomedicine* 19:150–159
- Karatzí KN, Papamichael CM, Karatzis EN, Papaioannou TG, Aznaouridis KA, Katsichti PP, Stamatelopoulos KS, Zampelas A, Lekakis JP, Mavrikakis ME. (2005). *Red wine acutely induces favorable effects on wave reflections and central pressures in coronary artery disease patients*. *Am J Hypertens*. 2005;18:1161-1167.
- Kong, A.N.; Yu, R.; Chen, C.; Mandlekar, S.; Primiano, T. (2000). Signal transduction events elicited by natural products: Role of MAPK and caspase pathways in homeostatic response and induction of apoptosis. *Arch Pharm. Res.* 2000, 23, 1–16.
- Li, H.; Wang, X.Y.; Li, Y.; Li, P.H.; Wang, H.(2009). *Polyphenolic compounds and antioxidant properties of selected China wines*. *Food Chem.* 2009, 112, 454–460.
- Lopez-Sepulveda R, Jimenez R, Romero M, Zarzuelo MJ, Sanchez M, Gomez-Guzman M, Vargas F, O'Valle F, Zarzuelo A, Perez-Vizcaino F, Duarte J. (2008). *Wine polyphenols improve endothelial function in large vessels of female spontaneously hypertensive rats*. *Hypertension*. 2008;51:1088-1095.
- Ma, Y. L.; Li, Q. M., Van den Heuvel, H. & Claeys M. (1997). *Characterization of flavone and flavonol aglycones by collision-induced dissociation tandem mass spectrometry*. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, Vol. 11, pp. 1357–1364.
- March, R. & Brodbelt, J. (2008). Analysis of flavonoids: tandem mass spectrometry, computational methods, and NMR. *Journal of Mass Spectrometry*, Vol. 43, pp. 1581–1617.
- Monagas, M., Gómez-Cordovés, C., Bartolomé, B. (2005). *Evolution of phenolic content of red wines from Vitis vinífera L. ageing in bottle*. *Food Chemistry*, 2005, 95, 405-412.

- Naasani, I.; Oh-Hashi, F.; Oh-Hara, T.; Feng, W.Y.; Johnston, J.; Chan, K.; Tsuruo, T. (2003). *Blocking telomerase by dietary polyphenols is a major mechanism for limiting the growth of human cancer cells in vitro and in vivo*. *Cancer Res.* 2003, 63, 824–830
- Noratto, G.; Porter, W.; Byrne, D.; Cisneros-Zevallos, L. (2009). Identifying peach and plum polyphenols with chemopreventive potential against estrogen-independent breast cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2009, 57, 5219–5126.
- Leifert, W.R.; Abeywardena, M.Y. (2008). *Grape seed and red wine polyphenol extracts inhibit cellular cholesterol uptake, cell proliferation, and 5-lipoxygenase activity*. *Nutr. Res.* 2008, 28, 842–850.
- Palsamy P, Subramanian S (2010) Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin- nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol* 224:423–432
- Park HR, Kong KH, Yu BP, Mattson MP, Lee J (2012) Resveratrol inhibits the proliferation of neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. *J Biol Chem* 287:42588–42600
- Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Maulik G, Menon VP, Bagchi D, Maulik N (2008) Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. *J Cell Mol Med* 12:2350–2361
- Pietta P. (2000) Flavonoids as Antioxidants (Review). *J. Nat. Prod.* 63(7): 1035-1042.
- Porrini, M.; Riso, P. (2008). *Factors influencing the bioavailability of antioxidants in foods: A critical appraisal*. *Nutr. Metab. Cardiovasc Dis.* 2008, 18, 647–650.
- Ouattara B, Jansen O, Angenot L, Guissou IP, Frédérich M, et al. (2009) *Antisickling properties of divanilloylquinic acids isolated from Fagara zanthoxyloides Lam. (Rutaceae)*. *Phytomedicine* 16: 125-129

Ortega-Heras, M., Perez-Magariflo, S. & González-Sanjosé, M. (2012). *Comparative study of the use of maceration enzymes and cold prefermentative maceration on phenolic and anthocyanic composition and colour of a Mencia red wine*. LWT - Food Sci. Technol. 48, 1-8.

Ortega-Regules, A., Ros-Garcia, J., Bautista-Ortin, A., López-Roca, J. & Gómez-Plaza, E. (2008). Changes in skin cell wall composition during the maturation of four premium wine grape varieties. *J. Sci. Food Agric.* 88, 420-428.

Rastija, V.; Srečnik, G.; Marica-Medić-Šarić. (2009). *Polyphenolic composition of Croatian wines with different geographical origins*. Food Chem. 2009, 115, 54–60.

Ralay Ranaivo H, Diebolt M, Andriantsitohaina R. (2004). Wine polyphenols induce hypotension, and decrease cardiac reactivity and infarct size in rats: Involvement of nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2004;142:671-678.

Romero-Cascales, I., Ros-García, J., López-Roca, J. & Gómez-Plaza, E. (2012). *The effect of a commercial pectolytic enzyme on grape skin cell wall and colour evolution during the maceration process*. Food Chem. 130, 626-631.

Romier, B.; Schneider, Y.J.; Larondelle, Y.; During, A. (2009). Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr. Rev.* 2009, 67, 363–378

Silan C (2008) *The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin- induced diabetic rats*. Biol Pharm Bull 31:897–902

Srivastava G, Dixit A, Yadav S, Patel DK, Prakash O, Singh MP (2012) *Resveratrol potentiates cytochrome P450 2 d22-mediated neuroprotection in maneb- and paraquat-induced parkinsonism in the mouse*. Free Radic Biol Med 52:1294–1306

Strong R, Miller RA, Astle CM, Baur JA, de Cabo R, Fernandez E, Guo W, Javors M, Kirkland JL, Nelson JF, Sinclair DA, Teter B, Williams D, Zaveri N, Nadon NL, Harrison DE (2013) Evaluation of resveratrol, green tea extract, curcumin, oxaloacetic



acid, and medium-chain triglyceride oil on life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68(1):6–16

Szkudelski T, Szkudelska K (2011) *Anti-diabetic effects of resveratrol*. *Ann N Y Acad Sci* 1215:34–39

Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, Bagchi D, Das DK, Maulik N (2007) Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med* 43:720–729

Tredici G, Miloso M, Nicolini G, Galbiati S, Cavaletti G, Bertelli A (1999) Resveratrol, map kinases and neuronal cells: might wine be a neuroprotectant? *Drugs Exp Clin Res* 25:99–103

Stephen Barnes, Helen Kim, Victor Darley-Usmar, Rakesh Patel, Jun Xu, Brenda Boersma and Ming Luo, (2000). Beyond ER and ER $\beta$ : Estrogen Receptor Binding Is Only Part of the Isoflavone Story, *Journal of Nutrition* 2000, 130, 656S-657S

Sacchi, K., Bisson, L. & Adams D., 2005. A review of the effect of of red wines treated with pectolytic enzymes: new anthocyanin pigment winemaking techniques on phenolic extraction in red wines. *Am. J. Enol. formation. J. Wine Res.* 12(3), 183-197. *Vitic.* 56(3), 197-206.

Spencer, J.P.; Rice-Evans, C.; Williams, R.J. Modulation of pro-survival Akt/protein kinase B and ERK1/2 signaling cascades by quercetin and its in vivo metabolites underlie their action on neuronal viability. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 34783–34793.

Scalbert, A.; Williamson, G. (2000). Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.* 2000, 130, 2073S–85S.

Van Mierlo LA, Zock PL, van der Knaap HC, Draijer R. (2010). Grape polyphenols do not affect vascular function in healthy men. *J Nutr.* 2010;140:1769-1773.

- Verstraeten, S. V., Fraga, C. G., & Oteiza, P. I. (2015). Interactions of flavan-3-ols and procyanidins with membranes: mechanisms and the physiological relevance. *Food & function*, 6(1), 32-40.
- Vukics, V. & Guttman, A. (2010), Structural characterization of flavonoid glycosides by multi-stage mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews*, Vol. 29 pp. 1–16.
- Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. (2011). Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:851-856.
- Whyte L, Huang YY, Torres K, Mehta RG. (2007). Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses. *Cancer Res* 2007;67:12007–17.
- Weng C, Yang Y, Ho C, Yen G (2009) Mechanisms of apoptotic effects induced by resveratrol, dibenzoylmethane, and their analogues on human lung carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 57:5235–5243
- Wang Y, Ding L, Wang X, Zhang J, Han W, Feng L, Sun J, Jin H, Wang XJ (2012a) Pterostilbene simultaneously induces apoptosis, cell cycle arrest and cyto-protective autophagy in breast cancer cells. *Am J Transl Res* 4:44–51
- Wang Z, Li W, Meng X, Jia B (2012b) Resveratrol induces gastric cancer cell apoptosis via reactive oxygen species, but independent of sirtuin1. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39:227–232
- Wang C, Wheeler CT, Alberico T, Sun X, Seeberger J, Laslo M, Spangler E, Kern B, de Cabo R, Zou S (2013) *The effect of resveratrol on lifespan depends on both gender and dietary nutrient composition in Drosophila melanogaster*. *Age (Dordr)* 35(1):69–81

Weng C, Yang Y, Ho C, Yen G (2009) Mechanisms of apoptotic effects induced by resveratrol, dibenzoylmethane, and their analogues on human lung carcinoma cells. *J Agric Food Chem* 57:5235–5243

Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D (2004) Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430:686–689

Virgili M, Contestabile A (2000) Partial neuroprotection of in vivo excitotoxic brain damage by chronic administration of the red wine antioxidant agent, trans-resveratrol in rats. *Neurosci Lett* 281:123–126